

18 MAR 2004

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/026341 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 45/06, A61P 35/00, 43/00

(74) 代理人: 庄司 隆 (SHOJI, Takashi); 〒101-0032 東京都千代田区岩本町 3丁目 2番 10号 S N 岩本町ビル 6階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011895

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2003年9月18日 (18.09.2003)

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

## 添付公開書類:

(26) 国際公開の言語: 日本語

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(30) 優先権データ:

特願2002-273738 2002年9月19日 (19.09.2002) JP

特願2002-281780 2002年9月26日 (26.09.2002) JP

特願2002-354515 2002年12月6日 (06.12.2002) JP

特願2003-161238 2003年6月5日 (05.06.2003) JP

特願2003-169153 2003年6月13日 (13.06.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
オリエントキャンサーセラピー (ORIENT CANCER  
THERAPY CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒181-0015 東京都三鷹  
市大沢1丁目1番21号 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 八木田 旭邦  
(YAGITA, Akikuni) [JP/JP]; 〒181-0015 東京都三鷹市  
大沢1丁目1番21号 Tokyo (JP).

(54) Title: IMMUNOTHERAPEUTIC FOR CANCER

A1

(54) 発明の名称: ガンの免疫治療剤

WO 2004/026341 A1

(57) Abstract: It is intended to achieve an improved effect of a molecular target therapeutic by providing a means of elevating the complete remission rate, shortening the time required for the complete remission and achieving a synergistic effect with an immunotherapy. Namely, it is intended to establish a synergistic effect by the combined use of a novel immunotherapy focusing on CTL activity, NKT activity, NK activity, VEGF activity, etc. with a molecular target therapeutic, in particular, a tyrosine kinase inhibitor. It is found out that the combined use of a tyrosine kinase inhibitor with an IL-12 production inducer exerts a predominate synergistic effect in treating cancer.

(57) 要約: 分子標的治療薬のより有効な効果をもたらすことを目的とし、完全寛解率を上げ、完全寛解への期間の短縮化を達成し、免疫療法との相乗効果を達成するための手段を提供するものである。つまり、CTL活性、NKT活性及びVEGF等に着目する新免疫療法と分子標的治療薬特にチロシンキナーゼ阻害剤の併用による相乗性、NK活性及びVEGF等に着目する新免疫療法と分子標的治療薬特にチロシンキナーゼ阻害剤とIL-12産生誘導剤の併用がガン治療における優位な相乗効果を効果の達成を課題とする。チロシンキナーゼ阻害剤とIL-12産生誘導剤の併用がガン治療における優位な相乗効果を達成することを見出し本発明を完成した。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11895

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 45/06, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 45/06, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 844002 A1 (Asakuni YAGITA), 27 May, 1998 (27.05.98), Particularly, Claims; examples & JP 10-139670 A & US 6238660 B1	1-13
Y	JP 2001-081047 A (Asakuni YAGITA), 27 March, 2001 (27.03.01), Particularly, Claims; examples (Family: none)	1-13
Y	WO 01/54724 A1 (Orient Cancer Therapy Co., Ltd.), 02 August, 2001 (02.08.01), Particularly, Claims; examples & EP 1250934 A1	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 December, 2003 (19.12.03)

Date of mailing of the international search report  
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11895

Box I Observatio  
This international s

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Akikuni YAGITA et al., 'Shinsei Kekkan Sogaizai to Naiinsei IL-12 too Mochiita Shin Men'eki Ryoho -Tokuni NKT Saibo no Kan'yo ni Tsuite", Biotherapy, 2000 May, Vol.14, No.5, pages 433 to 439	1-13
Y	sho kaii et al., 'Kokei Gan ni Taisuru Bunshi Hyoteki Chiryo 1 Kobunshi Busshitsu 1. Tyrosine Kinase Sogaizai (1)ZD1839', Blood Immunity Cancer, 20 July, 2002 (20.07.02), Vol.7, No.3, pages 13 to 22	1-13
Y	Tetsuji TAKAYAMA et al., 'Kokei Gan ni Taisuru Bunshi Hyoteki Chiryo 1 Kobunshi Busshitsu 1. Tyrosine Kinase Sogaizai (2)STI-571 (imatinib Mesylate) o Mochiita GIST no Chiryo', Blood Immunity Cancer, 20 July, 2002 (20.07.02), Vol.7, No.3, pages 23 to 27	1-13
Y	WO 01/82935 A1 (Orient Cancer Therapy Co., Ltd.), 08 November, 2001 (08.11.01), Particularly, Claims; examples & JP 2002-3403 A & US 2002/10149 A1 & EP 1277472 A1	7
Y	Hisashi ARASE 'NKT Saibo no Cytokine Sansei to Sono Igi', Saishin Igaku, 2000 April, Vol.55, No.4, pages 818 to 823	7
Y	JP 10-147534 A (Asakuni YAGITA, Seishin Enterprise Co., Ltd., NOF Corp.), 02 June, 1998 (02.06.98), Particularly, Claims; examples & CN 1185319 A	8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11895

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11895

Int. Cl.

発明の属する  
分野

## <Subject of Search>

Claim 1 relates to a therapeutic for cancer which contains, as the active ingredient, a combination of compounds defined by desired properties, i.e., "a tyrosine kinase inhibitor" and "an IL-12 production inducer". Although claims 1 to 13 involve combinations of any compounds having these properties, it appears that only parts of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scopes of the compounds being "a tyrosine kinase inhibitor" and "an IL-12 production inducer" cannot be specified. Thus, claims 1 to 13 do not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6 too.

Therefore, the search was made on the relationship among "a tyrosine kinase inhibitor" and "an IL-12 production inducer" and a cancer therapeutic, and cancer therapeutics containing, as the active ingredients, iressa or gleevec which are specifically cited as "a tyrosine kinase inhibitor" in the description and  $\beta$ -1,3 glucan or  $\alpha$ -1,3 glucan which are specifically cited as "an IL-12 production inducer" therein.

発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A61K 45/00, 45/06, A61P 35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A61K 45/00, 45/06, A61P 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 844002 A1 (八木田旭邦), 1998.05.27, 特に特許請求の範囲及び実施例 & JP 10-139670 A & US 6238660 B1	1-13
Y	JP 2001-081047 A (八木田旭邦), 2001.03.27, 特に特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 01/54724 A1 (株式会社オリエントキャンサーセラピー), 2001.08.02, 特に特許請求の範囲及び実施例 & EP 1250934 A1	1-13

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- \* 引用文献のカテゴリー
  - 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
  - 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
  - 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
  - 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
  - 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 12. 03

国際調査報告の発送日

20. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)  
 上條 のぶよ

上  
調

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) .	関連すると認められる文献	関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	八木田旭邦等, 「新生血管阻害剤と内因性IL-12とを用いた新免疫療法 一特にNKT細胞の関与についてー」, Biotherapy, 2000年5月, 第14巻, 第5号, p. 433-439	1-13
Y	蔣海湧等, 「固形がんに対する分子標的治療 1 小分子物質 1. チロシンキナーゼ阻害剤 ①ZD1839」, 血液・免疫・腫瘍, 2002年7月20日, Vol. 7, No. 3, p. 13-22	1-13
Y	高山哲治等, 「固形がんに対する分子標的治療 1 小分子物質 1. チロシンキナーゼ阻害剤 ②STI-571 (Imatinib Mesylate) を用いたGISTの治療」, 血液・免疫・腫瘍, 2002年7月20日, Vol. 7, No. 3, p. 23-27	1-13
Y	WO 01/82935 A1 (株式会社オリエントキャンサーセラピー), 2001. 11. 08, 特に特許請求の範囲及び実施例 & JP 2002-3403 A & US 2002/10149 A1 & EP 1277472 A1	7
Y	荒瀬尚, 「NKT細胞のサイトカイン産生とその意義」, 最新医学, 2000年4月, 第55巻, 第4号, p. 818-823	7
Y	JP 10-147534 A (八木田旭邦, 株式会社セイシン企業, 日本油脂株式会社), 1998. 06. 02, 特に特許請求の範囲及び実施例 & CN 1185319 A	8

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1は、「チロシンキナーゼ阻害剤」並びに「IL-12産生誘導剤」という所望の性質により定義された化合物の組合せを有効成分とするガンの治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1-13は、そのような性質を有するあらゆる化合物の組合せを包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「チロシンキナーゼ阻害剤」並びに「IL-12産生誘導剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-13は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、「チロシンキナーゼ阻害剤」並びに「IL-12産生誘導剤」とガンの治療剤との関係について、及び、「チロシンキナーゼ阻害剤」として明細書に具体的に記載されているイレッサまたはグリベック、並びに「IL-12産生誘導剤」として明細書に具体的に記載されている $\beta$ -1, 3グルカン又は $\alpha$ -1, 3グルカンを有効成分とするガンの治療剤について行った。